



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

MALATTIE DA AGGREGAZIONE PROTEICA: PATOGENICITA' E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

**PROTEIN AGGREGATION DISEASES: PATHOGENICITY AND
THERAPEUTIC PERSPECTIVES**

Tesi di laurea di:
Fabio Barucca

Sessione Autunnale (Ottobre 2024)
Anno accademico: 2023/2024

Relatore:
Prof. Andrea
Antonino Scirè

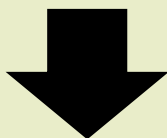
INDICE

1. *Introduzione*
2. *Amiloidosi*
3. *Malattia di Alzheimer*
4. *Secretasi*
5. *Farmaci inibitori delle secretasi*
6. *Immunoterapia*
7. *Oligomeri tossici*
8. *Amiloidosi infettive: le malattie da prioni*
9. *Conclusione*

INTRODUZIONE

L'**aggregazione proteica** è un processo biologico in cui le proteine, normalmente solubili, si aggregano formando complessi insolubili (**amiloidi**).

Questi aggregati si possono accumulare all'interno o all'esterno delle cellule, e sono spesso associati a **malattie**.



AMILOIDOSI

Table 1 | Summary of therapeutic strategies for protein aggregation diseases

Approach	Therapy	Expected effect	Current status	Refs
Inhibition of amyloid formation	γ -Secretase inhibitors and modulators	Reduced carboxy-terminal cleavage of APP to form A β 40 or A β 42	Phase II and III clinical trials	39
	β -Secretase inhibitors	Reduced amino-terminal cleavage of APP to form A β 40 and A β 42	Phase I clinical trials	63
Promotion of amyloid clearance	A β immunotherapy	Enhanced clearance of A β -containing aggregates	Phase II and III clinical trials	17,82,83
	Prion immunotherapy	Enhanced clearance of PrP ^{Sc} -containing aggregates; prevention of the invasion of prions into neurons	Preclinical	117,118, 120–127
Inhibition of amyloid aggregation	Scyllo-inositol	Prevention of the formation of higher-order aggregates	Phase II clinical trials	168
	Tafamidis	Stabilization of the native state of transthyretin	Phase II and III clinical trials	145

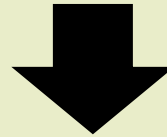
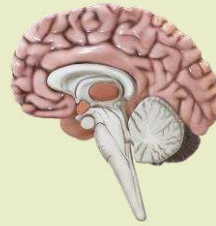
AMILOIDOSI

Sistemiche

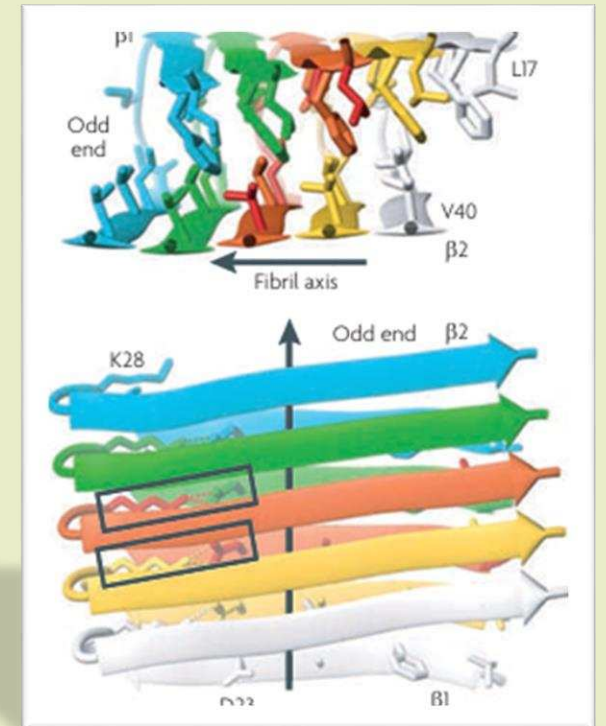
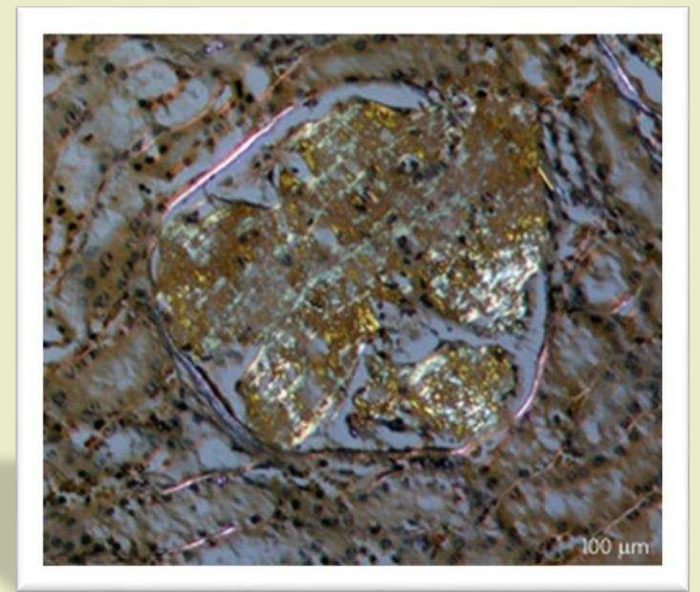


- ❖ Amiloidosi AL
- ❖ Amiloidosi AA

Locali (più diffuse)

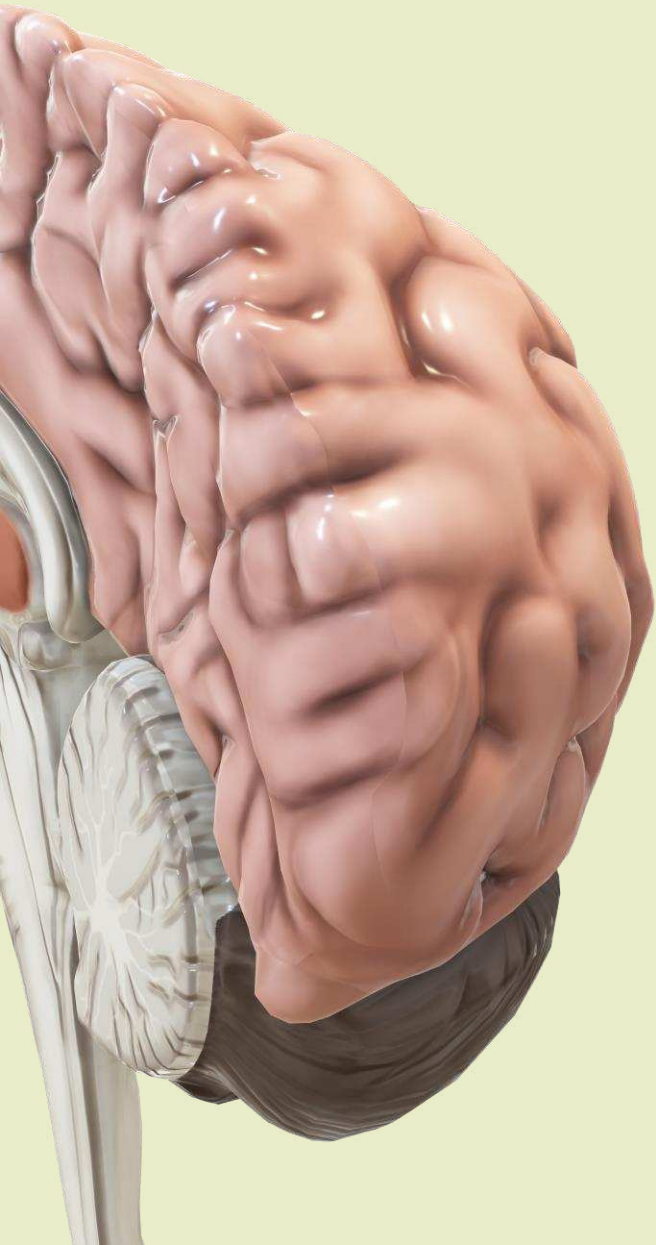


- ❖ Alzheimer
- ❖ Malattia di Parkinson
- ❖ Malattia di Huntington

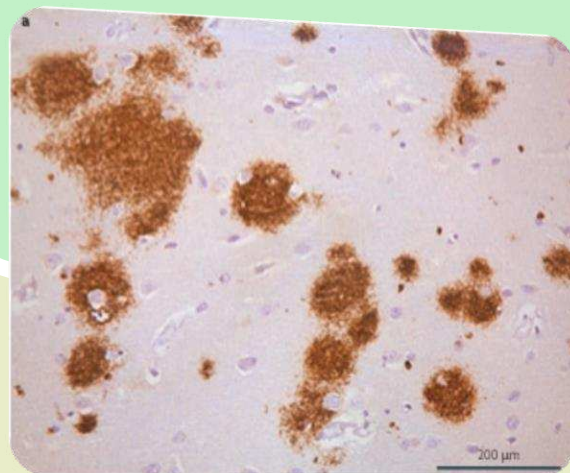




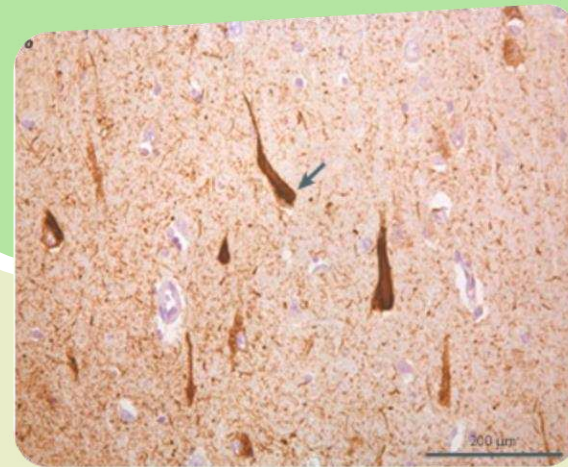
MALATTIA DI ALZHEIMER



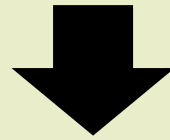
Proteine A β che formano **placche amiloidi** nel cervello di un paziente affetto da Alzheimer



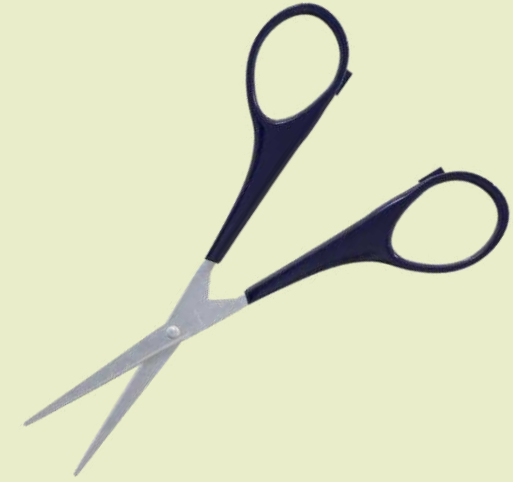
Proteine Tau che formano **grovigli neurofibrillari** nel cervello di un paziente affetto da Alzheimer



Ma come si formano le amiloidi?



SECRETASI



ALFA

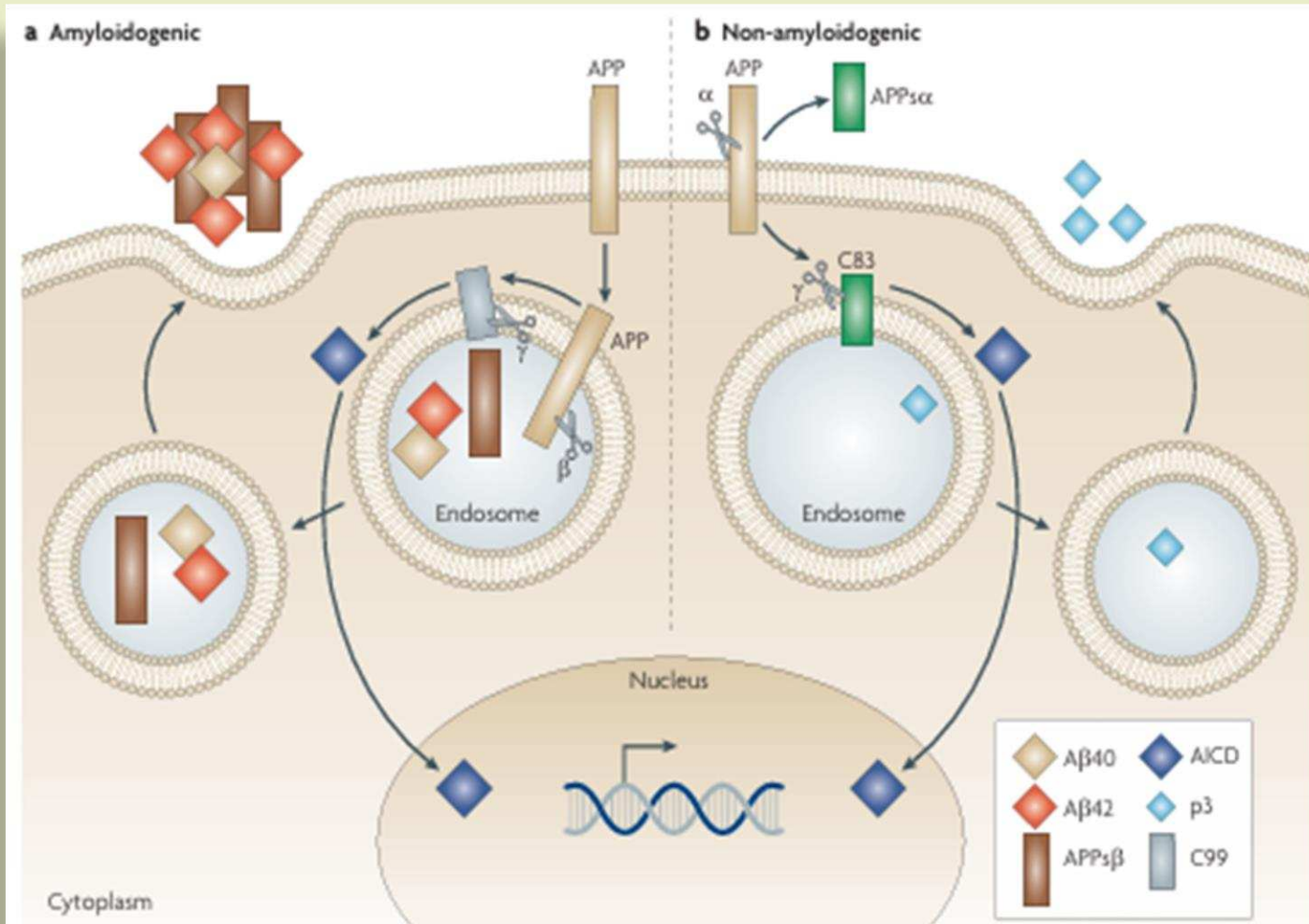
Taglia la **proteina APP**
(via 'non amilodoigenica')

BETA

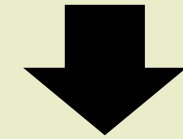
Taglia l'**APP**
all'**N-terminale**
rilasciando
sAPP β e **C99**

GAMMA

Taglia **sAPP β**
formando vari
peptidi A β

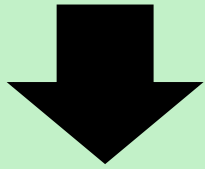


*Interazione tra alfa,
beta e gamma-
secretasi*



*Destino della
proteina precursore
dell'amiloide (APP) e
la produzione o
meno di peptidi Aβ*

INIBITORI DELLA BETA-SECRETASI



Inibiscono l'attività della
beta-secretasi per ridurre
la produzione del peptide
 $A\beta$

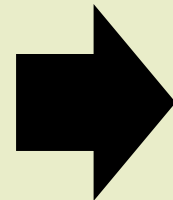
INIBITORI DELLA GAMMA-SECRETASI



Bloccano l'attività della
 γ -secretasi, coinvolta
nella scissione della
proteina APP



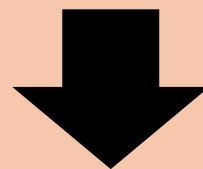
EFFETTI COLLATERALI



Coinvolgono altre proteine
cruciali come il recettore Notch
(soprattutto nel caso della
gamma-secretasi)

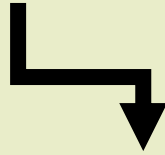


MODULATORI DELLA GAMMA-SECRETASI

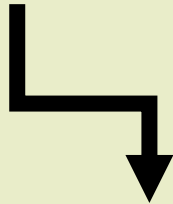


Alterano la specificità del taglio dell'APP, riducendo la produzione di A β 42 (isoforma più tossica di A β), senza influenzare il pathway della proteina Notch

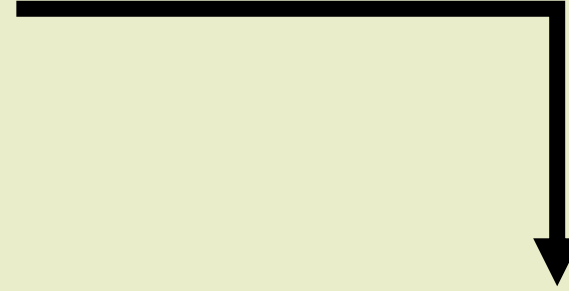
IMMUNOTERAPIA



Terapie che sfruttano il sistema immunitario del corpo per combattere malattie



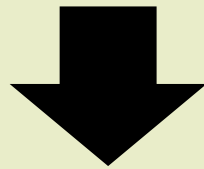
In questo caso contro la proteina A β per combattere l'Alzheimer



Nonostante i progressi nel campo scientifico, efficacia ancora limitata



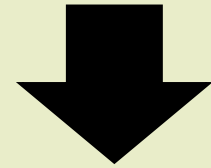
Studi su topi transgenici hanno mostrato riduzioni significative dei livelli di A β e **miglioramenti cognitivi** grazie all'immunizzazione attiva con il peptide A β



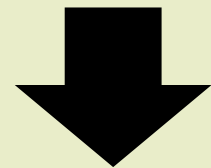
L'immunoterapia attiva contro A β è progredita fino a un trial clinico di Fase II nel 2001, sfortunatamente interrotto a causa dello sviluppo di meningoencefalite asettica in alcuni pazienti



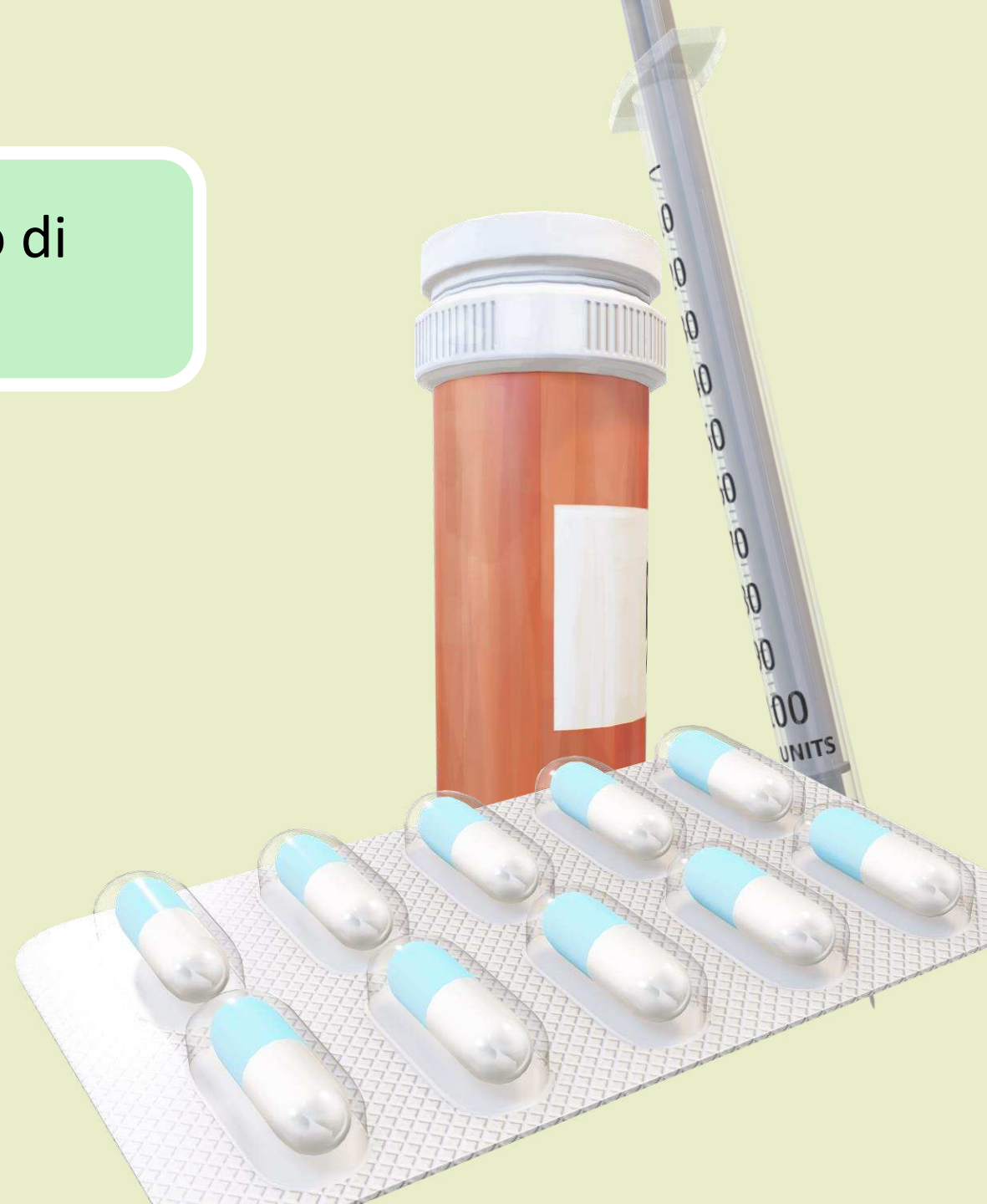
La ricerca si è poi concentrata sull'uso di
anticorpi monoclonali



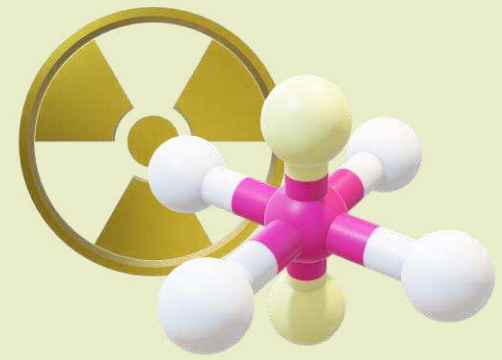
Bapineuzumab



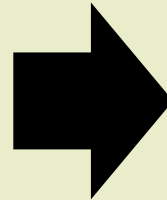
I risultati dei trial clinici di
fase III non sono stati
sufficientemente positivi



OLIGOMERI TOSSICI

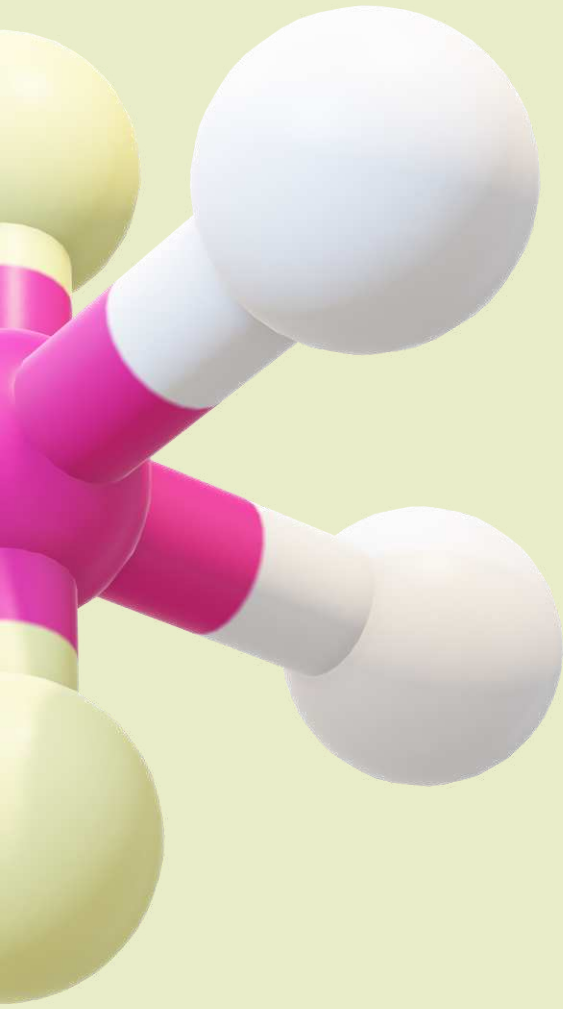


Intermedi aggregati che sembrano essere i **veri responsabili della neurodegenerazione** piuttosto che i depositi insolubili di amiloidi stessi



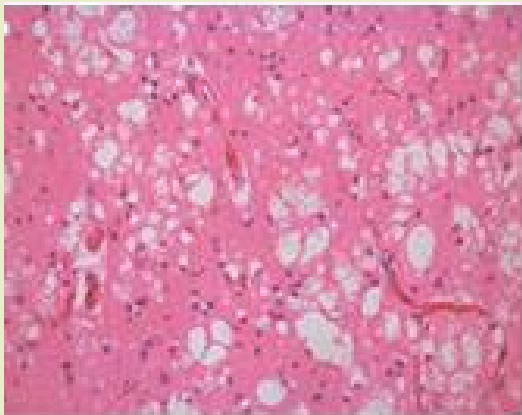
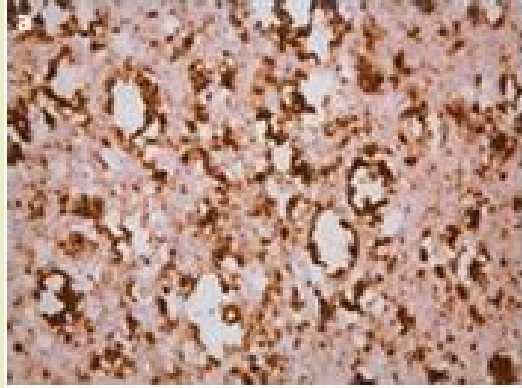
Le terapie che riducono questi oligomeri tossici potrebbero essere più efficaci nel trattamento delle malattie neurodegenerative

AMILOIDOSI INFETTIVE: LE MALATTIE DA PRIONI

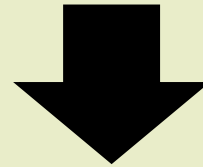


Le malattie da **prioni** o encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) sono un gruppo di malattie neurodegenerative ad evoluzione lenta ed esito costantemente fatale descritte sia negli animali che nell'uomo

Prione: un agente infettivo costituito esclusivamente da proteine

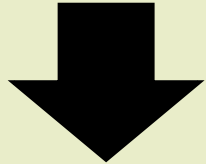


La proteina prionica anomala (**PrPSc**)
induce il ripiegamento errato della
proteina prionica normale (**PrPC**),
normalmente prodotta dall'ospite

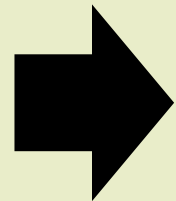


Le PrPSc si accumulano
nei neuroni causando
danni cerebrali

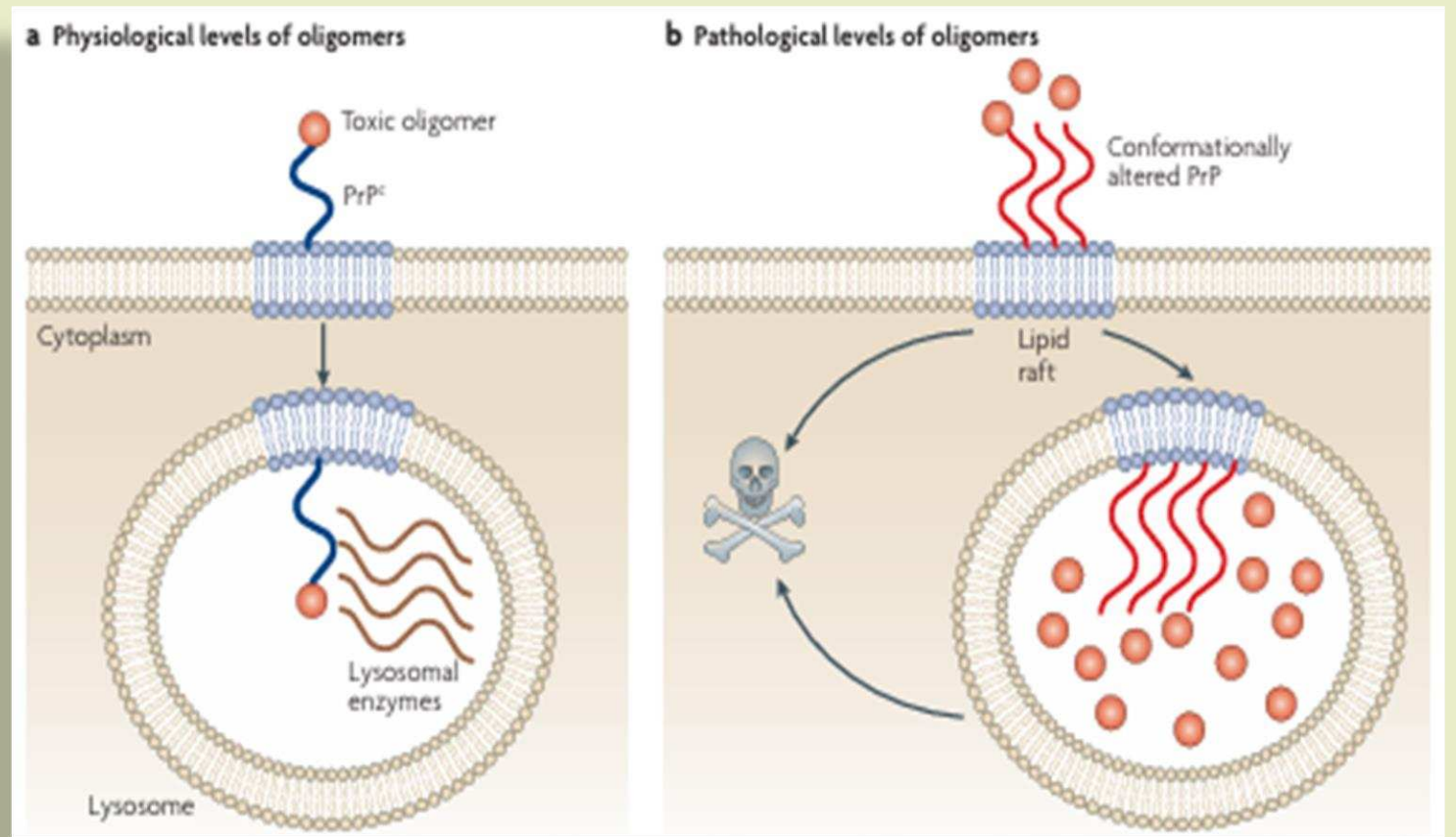
Nella trasmissione dei prioni è coinvolto il sistema immunitario periferico, in particolare le **cellule B** e le **FDC**



Accumulano PrP^{Sc} negli **organi linfoidi** (come la milza) e facilitano la sua trasmissione al SNC



Esperimenti con topi privi di cellule B o FDC hanno mostrato una **ridotta suscettibilità** alla malattia da prioni



IMMUNOTERAPIA CONTRO PrPSc

Immunizzazione attiva

Il sistema immunitario non ha reagito bene al PrP, poiché questa proteina è presente in tutto il corpo, quindi ha prodotto **pochi anticorpi specifici** e non ha migliorato molto la sopravvivenza degli animali infettati

Immunizzazione passiva

Ha richiesto quantità molto elevate di anticorpi per ottenere effetti positivi, rendendo **difficile l'uso pratico** di questa strategia

CONCLUSIONE

In sintesi, la ricerca sull'aggregazione proteica è un campo in rapida evoluzione con grandi implicazioni terapeutiche.

Sebbene ci siano ancora molti ostacoli da superare, i progressi in questo settore potrebbero portare a una migliore comprensione di queste malattie e, si spera, a trattamenti più efficaci e sicuri.

BIBLIOGRAFIA

- Adriano Aguzzi and Tracy O'Connor, 'Protein aggregation diseases: pathogenicity and therapeutic perspectives'
- Roberta Doria, Francesco Menichetti, Le Infezioni in Medicina, n. 2, 72-82, 2001, 'Le malattie da prioni'